

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

Requested Patent: EP0676395A2

Title:

SUBSTITUTED N-HETEROAROYLGUANIDINES, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION, THEIR USE AS A MEDICAMENT OR DIAGNOSTIC AGENT, AND A MEDICAMENT CONTAINING THEM ;

Abstracted Patent: US5698581 ;

Publication Date: 1997-12-16 ;

Inventor(s):

KLEEMANN HEINZ-WERNER (DE); LANG HANS-JÖCHEN (DE); SCHWARK JAN-ROBERT (DE); WEICHERT ANDREAS (DE); SCHOLZ WOLFGANG (DE); ALBUS UDO (DE) ;

Applicant(s): HOECHST AG (DE) ;

Application Number: US19950418434 19950407 ;

Priority Number(s): DE19944412334 19940411 ;

IPC Classification: A61K31/38 ; C07D333/22 ;

Equivalents:

AU1635495, AU683722, CA2146707, CN1073988B, CN1117044, DE4412334, FI951681, HU71616, IL113310, JP7291927, NO304426B, NO951405, NZ270894, ZA9502930

ABSTRACT:

The invention relates to heteroaroylguanidines of the formula I I in which the substituents HA and R(1) to R(5) have the meanings given in the specification. These compounds exhibit very good antiarrhythmic properties and are outstandingly suitable for use as antiarrhythmic pharmaceuticals possessing a cardioprotective component for the prophylaxis and treatment of infarction and for the treatment of angina pectoris, in connection with which they also inhibit or strongly reduce, in a preventative manner, the pathophysiological processes associated with the genesis of ischemically induced damage, in particular associated with the elicitation of ischemically induced cardiac arrhythmias.



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 676 395 A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 95105088.9

(22) Anmeldetag: 05.04.95

(51) Int. Cl.<sup>8</sup>: **C07D 207/40, C07D 307/68, C07D 333/38, C07D 403/04, C07D 405/04, C07D 409/04, C07D 401/12, C07D 403/12, C07D 405/12, C07D 409/12, A61K 31/34**

- (30) Priorität: 11.04.94 DE 4412334
- (43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: 11.10.95 Patentblatt 95/41
- (84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE**
- (71) Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**  
Brüningstrasse 50  
D-65929 Frankfurt am Main (DE)
- (72) Erfinder: **Kleemann, Heinz-Werner, Dr.**  
Mainstrasse 29  
D-65474 Bischofsheim (DE)

Erfinder: **Lang, Hans-Jochen, Dr.**  
Rüdesheimer Strasse 7  
D-65719 Hofheim (DE)

Erfinder: **Schwark, Jan-Robert, Dr.**  
Loreleistrasse 63  
D-65929 Frankfurt (DE)

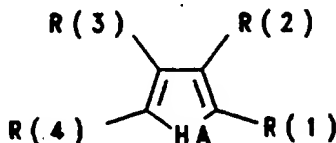
Erfinder: **Weichert, Andreas, Dr.**  
Leipziger Strasse 21  
D-63329 Egelsbach (DE)

Erfinder: **Scholz, Wolfgang, Dr.**  
Unterortstrasse 30  
D-65760 Eschborn (DE)

Erfinder: **Albus, Udo, Dr.**  
Am Römerkastell 9  
D-61197 Florstadt (DE)

(54) **Substituierte N-Heteroaroylguanidine, als Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters, als Antiarrhythmika und als Inhibitoren der Proliferation von Zellen.**

(57) Die Erfindung betrifft Heteroaroylguanidine der Formel I

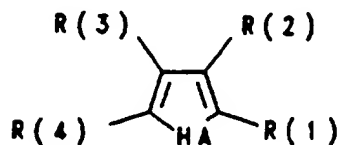


worin die Substituenten HA und R(1) bis R(5) die in Anspruch 1 wiedergegebenen Bedeutungen haben. Diese Verbindungen I haben sehr gute antiarrhythmische Eigenschaften aufweisen, wie sie zum Behandeln von Krankheiten wichtig sind, die beispielsweise bei Sauerstoffmangelerscheinungen auftreten. Die Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris hervorragend geeignet, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien, inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I infolge Inhibition des zellulären Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Austauschmechanismus als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelösten

EP 0 676 395 A2

sten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden. Dies betrifft ihre Verwendung als Arzneimittel für operative Eingriffe, z.B. bei Organ-Transplantationen, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielsweise bei Behandlung mit oder der Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den Empfängerorganismus verwendet werden können. Die Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren Gefäßen. Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, insbesondere des ZNS, geeignet, wobei sie z.B. zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind. Darüberhinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ebenfalls zur Behandlungen von Formen des Schocks, wie beispielsweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

Die Erfindung betrifft Heteroaroylguanidine der Formel I



10 worin bedeuten:

HA SO<sub>m</sub>, O, NR(5),

m Null, 1, 2,

R(5) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, -C<sub>am</sub>H<sub>2am</sub>R(81),

am Null, 1, 2 R(81) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

15 welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy oder NR(82)R(83), mit R(82) und R(83) H oder CH<sub>3</sub>;

oder

R(81) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Heteroaryl,

20 das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino;

einer der beiden Substituenten R(1) und R(2)

-CO-N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,

und der jeweils andere

25 Wasserstoff, F, Cl, Br, I, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, -OR(6), C<sub>r</sub>F<sub>2r+1</sub>, -CO-N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NR(6)R(7),

R(6), R(7) unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,

r 1, 2, 3, 4,

R(3), R(4) unabhängig voneinander

30 Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -C≡N, X-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C<sub>q</sub>-F<sub>2q+1</sub>), R(8)-SO<sub>bm</sub>, R(9)R(10)N-CO, R(11)-CO- oder R(12)R-

(13)N-SO<sub>2</sub>-,

wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist,

X Sauerstoff, S, NR(14),

R(14) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,

bm Null, 1, 2,

35 p Null, 1, 2,

q Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

R(8), R(9), R(11) und R(12) unabhängig

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-R(15), CF<sub>3</sub>,

n Null, 1, 2, 3, 4,

40 R(15) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert ist oder substituiert mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,

Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

wobei R(9), R(11) und R(12) auch in der Bedeutung von H steht, R(10) und R(13) unabhängig

H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,

45 wobei R(9) und R(10) sowie R(12) und R(13) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann,

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, -C<sub>al</sub>H<sub>2al</sub>R(18),

50 al Null, 1, 2

R(18) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,

Methyl, Methoxy oder NR(19)R(20), mit R(19) und R(20) gleich H oder CH<sub>3</sub>;

oder

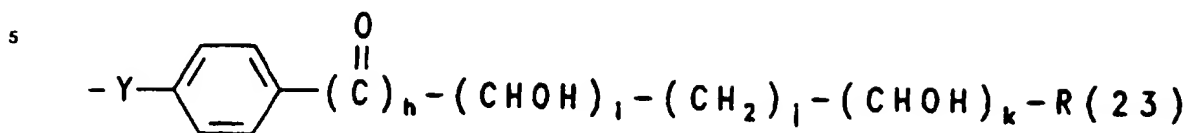
55 R(3), R(4) unabhängig voneinander

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Heteroaryl,

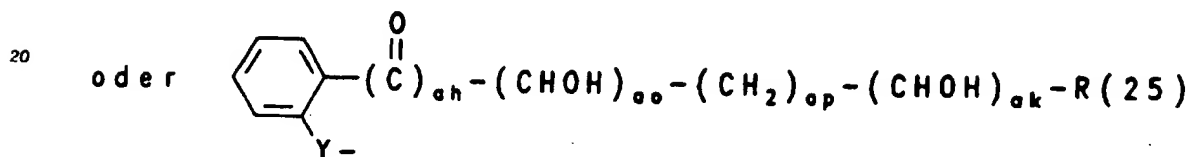
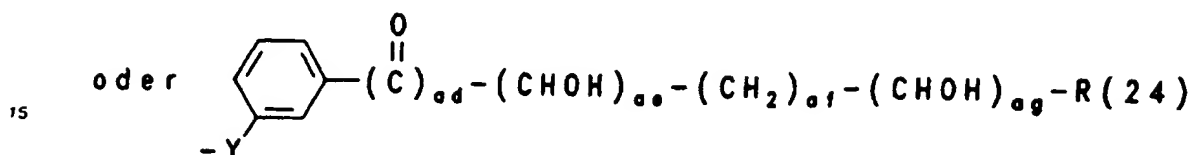
das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino;

oder

R(3), R(4) unabhängig von inand r



10



25

Y Sauerstoff, -S- oder -NR(22)-,

h, ad, ah unabhängig Null, 1,

i, j, k, ae, af, ag, ao, ap und ak unabhängig Null, 1, 2, 3, 4,

wobei jedoch jeweils

30 h, i und k nicht gleichzeitig Null,

ad, ae und ag nicht gleichzeitig Null sowie

ah, ao und ak nicht gleichzeitig Null sind,

R(23), R(24) R(25) und R(22) unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,

oder

35 R(3), R(4) unabhängig voneinander

Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Perfluoralkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, -C<sub>9</sub>H<sub>29</sub>R(26),

g Null, 1, 2, 3, 4

R(26) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl,

wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F,

40 Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy oder NR(27)R(28), mit R(27) und R(28) gleich H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkyl;

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

SR(29), -OR(30), -NR(31)R(32), -CR(33)R(34)R(35);

45 R(29), R(30), R(31) und R(33) unabhängig -C<sub>6</sub>H<sub>2a</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Heteroaryl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino,

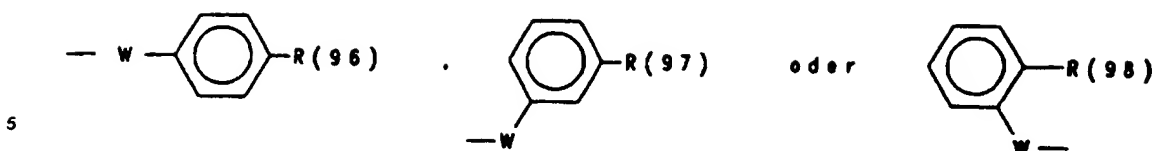
a Null, 1, 2,

R(32), R(34) und R(35) unabhängig voneinander wie R(29) definiert oder Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl50 oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkyl;

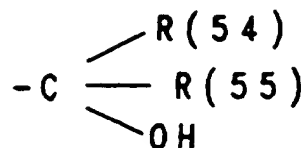
oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

55

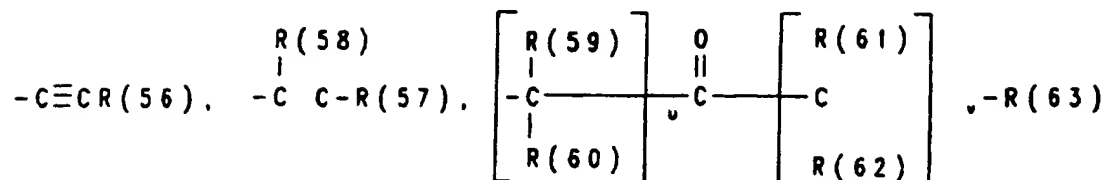


- R(96), R(97), R(98) unabhängig ( $C_1-C_9$ )-Heteroaryl,  
das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 3 Substituent n  
10 aus der Gruppe F, Cl,  $CF_3$ ,  $CH_3$ , Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino, Benzyl,  
W Sauerstoff, S oder NR(36)-,  
R(36) H, ( $C_1-C_4$ )-Alkyl,  
oder  
R(3), R(4) unabhängig voneinander  
15 R(37)- $SO_{cm}$ , R(38)R(39)N- $SO_2$ -,  
cm 1 oder 2,  
R(37) ( $C_1-C_8$ )-Alkyl, ( $C_1-C_8$ )-Perfluoralkyl, ( $C_3-C_8$ )-Alkenyl,  
- $C_wH_{2w}$ -R(40),  
s Null, 1, 2, 3 oder 4,  
20 R(40) ( $C_3-C_8$ )-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl, wobei die Aromaten nicht substituiert oder  
substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl,  $CF_3$ , Methyl, Methoxy oder NR(41)R(42), mit  
R(41) und R(42) gleich H, ( $C_1-C_4$ )-Alkyl oder ( $C_1-C_4$ )-Perfluoralkyl;  
R(38) H, ( $C_1-C_8$ )-Alkyl, ( $C_1-C_8$ )-Perfluoralkyl, ( $C_3-C_8$ )-Alkenyl,  
- $C_wH_{2w}$ -R(43),  
25 w Null, 1, 2, 3, 4,  
R(43) ( $C_3-C_8$ )-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl, wobei die Aromaten nicht substituiert oder  
substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl,  $CF_3$ , Methyl, Methoxy oder NR(44)R(45), mit  
R(44) und R(45) gleich H, ( $C_1-C_4$ )-Alkyl oder ( $C_1-C_4$ )-Perfluoralkyl,  
R(39) H, ( $C_1-C_4$ )-Alkyl oder ( $C_1-C_4$ )-Perfluoralkyl,  
30 wobei R(38) und R(39) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine  $CH_2$ -Gruppe  
durch Sauerstoff, S, NH, N- $CH_3$  oder N-Benzyl ersetzt sein kann;  
oder  
R(3), R(4) unabhängig voneinander  
R(46)X(1)-,  
35 X(1) Sauerstoff, S, NR(47), (D = O)A-, NR(48)C = MN<sup>(\*)</sup>R(49)-,  
M Sauerstoff, S,  
A Sauerstoff, NR(50),  
D C, SO  
R(46) ( $C_1-C_8$ )-Alkyl, ( $C_3-C_8$ )-Alkenyl,  $(CH_2)_bC_dF_{2d+1}$ , - $C_xH_{2x}$ -R(51),  
40 b Null, 1,  
d 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,  
x Null, 1, 2, 3, 4,  
R(51) ( $C_3-C_8$ )-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, wobei die Aromaten nicht substituiert oder  
substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl,  $CF_3$ , Methyl, Methoxy oder NR(52)R(53); mit  
45 R(52) und R(53) gleich H, ( $C_1-C_4$ )-Alkyl oder ( $C_1-C_4$ )-Perfluoralkyl;  
R(47), R(48) und R(50) unabhängig  
Wasserstoff, ( $C_1-C_4$ )-Alkyl, ( $C_1-C_4$ )-Perfluoralkyl,  
R(49) definiert wie R(46), wobei  
R(46) und R(47) beziehungsweise R(46) und R(48) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können,  
50 von denen eine  $CH_2$ -Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N- $CH_3$  oder N-Benzyl ersetzt sein kann,  
wobei A und N<sup>(\*)</sup> an den Phenylkern des Benzoylguanidin-Grundkörpers gebunden sind;  
oder  
R(3), R(4) unabhängig voneinander  
-SR(64), -OR(65), -NHR(66), -NR(67)R(68), -CHR(69)R(70),  
55



5

10



15

R(64), R(65), R(66), R(67), R(69) gleich oder verschieden

-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-(CHOH)<sub>z</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>aa</sub>-(CH<sub>2</sub>OH)<sub>t</sub>-R(71) oder

20 -(CH<sub>2</sub>)<sub>ab</sub>-O-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)<sub>ac</sub>-R(72),

R(71), R(72) Wasserstoff, Methyl,

u 1, 2, 3, 4,

v Null, 1, 2, 3, 4,

y, z, aa gleich oder verschieden

25 Null, 1, 2, 3 oder 4,

t 1, 2, 3, 4,

R(68), R(70), R(54), R(55) gleich oder verschieden

Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, oder

R(69) und R(70) beziehungsweise R(54) und R(55) zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoff-Atom

30 ein (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl;

R(63)

H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, -C<sub>6</sub>H<sub>26</sub>-R(73),

e Null, 1, 2, 3 oder 4,

R(56), R(57) und R(73) unabhängig

35 Phenyl,

das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl,

Methoxy oder NR(74)R(75) mit R(74) und R(75) gleich H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,

oder R(56), R(57) und R(73) unabhängig (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Heteroaryl,

das unsubstituiert oder wie Phenyl substituiert ist;

40 R(58), R(59), R(60), R(61) und R(62) Wasserstoff oder Methyl,

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander R(76)-NH-SO<sub>2</sub>-

R(76) R(77)R(78)N-(C=Y')-

Y' Sauerstoff, S, N-R(79),

45 R(77) und R(78) gleich oder verschieden

H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, -C<sub>6</sub>H<sub>26</sub>-R(80),

f Null, 1, 2, 3, 4,

R(80) (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

weiches unsubstituiert oder substituiert mit 1-3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methoxy oder

50 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, oder

R(77) und R(78) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen bilden, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann, wobei

R(79) wie R(77) definiert ist oder gleich Amidin;

oder

55 R(3), R(4) unabhängig voneinander

NR(84)R(85),

R(84), R(85) unabhängig voneinander

H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, oder gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch

Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann.

oder von denen eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch CH-C<sub>dm</sub>H<sub>2dm+1</sub> ersetzt sein können, sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze,

wobei jedoch Verbindungen ausgenommen sind, in denen die Reste R(1) bis R(4) sowie Halogenatomen kombiniert sind:

R(1)	R(2)	R(3)	R(4)	HA
CON = C(NH <sub>2</sub> )	H	H	Et	O
CON = C(NH <sub>2</sub> )	H	H	Me	O
CON = C(NH <sub>2</sub> )	H	H	H	O

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:

HA SO<sub>m</sub>, O, NR(5),

m Null, 1, 2,

R(5) Wasserstoff, Methyl,

einer der beiden Substituenten R(1) und R(2)

-CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,

und der jeweils andere Wasserstoff, F, Cl, CH<sub>3</sub>, -OH, -CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,

R(3) Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -C≡N, C<sub>q</sub>-F<sub>2q+1</sub>, R(8)-SO<sub>2</sub>,

R(9)R(10)N-CO, R(11)-CO-, R(12)R(13)N-SO<sub>2</sub>-,

wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist,

q Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

R(8), R(9), R(11) und R(12) unabhängig

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-R(15), CF<sub>3</sub>,

n Null, 1, 2, 3, 4,

R(15) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert ist oder substituiert mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,

Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H oder Methyl,

wobei R(9), R(11) und R(12) auch in der Bedeutung von H stehen,

R(10) und R(13) unabhängig H oder Methyl,

oder

R(3) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, -C<sub>al</sub>H<sub>2al</sub>R(18),

al Null, 1, 2

R(18) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,

Methyl, Methoxy oder NR(19)R(20), mit R(19) und R(20) gleich H oder CH<sub>3</sub>;

oder

R(3) Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, die über C oder N verknüpft sind und die unsubstituiert oder substituiert sind mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino;

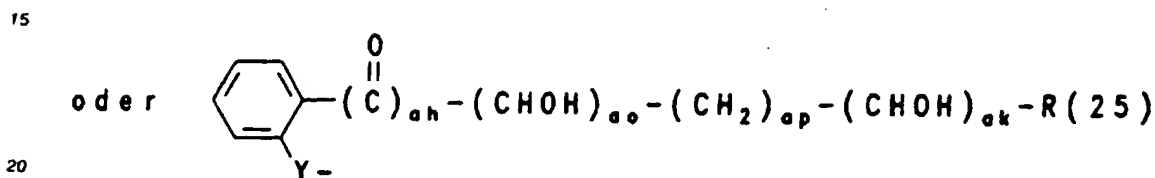
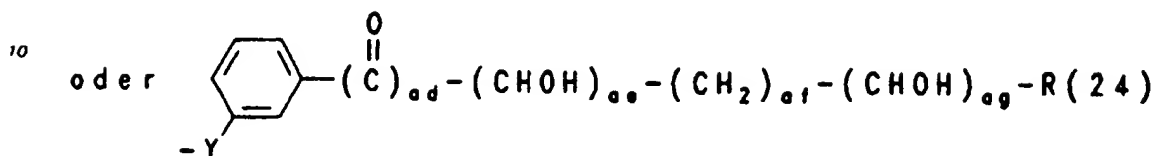
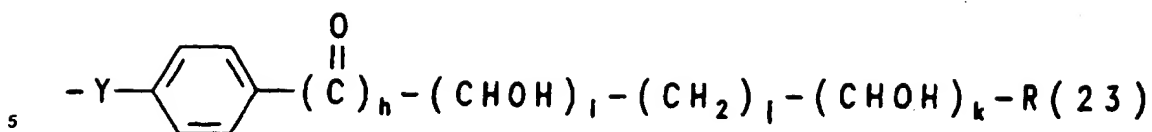
oder

R(3) -C=CR(56),

R(56) Phenyl,

das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H, CH<sub>3</sub>,

R(4)



Y Sauerstoff, -S- oder -NR(22)-.

h, ad, ah unabhängig Null, 1.

25 i, k, ag, ao und ak unabhängig Null, 1, 2, 3.

j, af und ap unabhängig Null, 1.

wobei jedoch jeweils

h, i und k nicht gleichzeitig Null.

ad, ae und ag nicht gleichzeitig Null sowie

30 ah, ao und ak nicht gleichzeitig Null sind.

R(23), R(24) R(25) und R(22) unabhängig Wasserstoff, Methyl,

oder

R(4) Wasserstoff, F, Cl, Br, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, C<sub>q</sub>-F<sub>2q+1</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl,

-C<sub>8</sub>H<sub>2g</sub>R(26).

35 wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist.

q Null, 1, 2, 3, 4.

g Null, 1, 2.

R(26) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,

40 Methyl, Methoxy oder NR(27)R(28), mit R(27) und R(28) gleich H, CH<sub>3</sub>.

oder

R(4) SR(29), -OR(30), -NR(31)R(32), -CR(33)R(34)R(35);

R(29), R(30), R(31) und R(33) unabhängig -C<sub>2</sub>H<sub>2a</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl und Pyridyl.

45 das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>.

Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino,

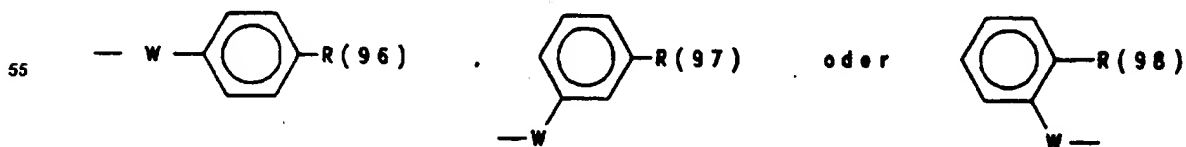
a Null, 1.

R(32), R(34) und R(35) unabhängig voneinander

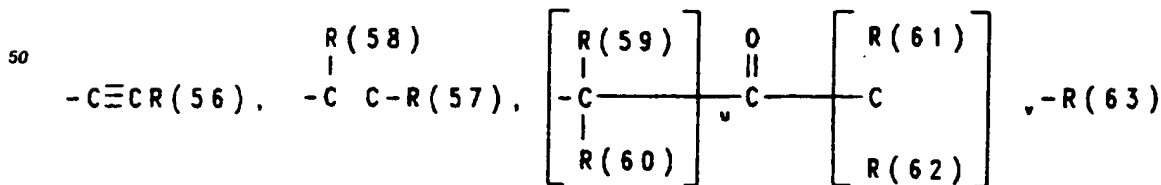
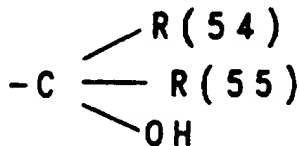
Wasserstoff, CH<sub>3</sub>,

50 oder

R(4)

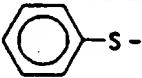
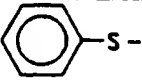


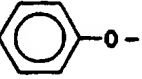


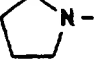


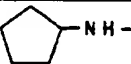
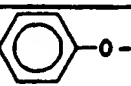
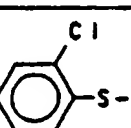

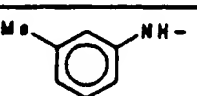
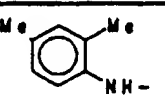

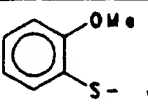
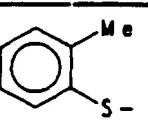
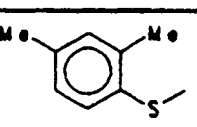
- R(96), R(97), R(98) unabhängig Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, das j weils unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 2 Resten aus der Reihe  
 F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Dimethylamino, Benzyl,  
 W Sauerstoff, S oder NR(36)-,  
 5 R(36) H, Methyl,  
 oder  
 R(4) R(37)-SO<sub>cm</sub>, R(38)R(39)N-SO<sub>2</sub>-,  
 R(37) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, -C<sub>3</sub>H<sub>25</sub>-R(40),  
 s Null, 1,  
 10 R(40) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,  
 welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,  
 Methyl, Methoxy oder NR(41)R(42), mit R(41) und R(42) gleich H, CH<sub>3</sub>,  
 R(38) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, -C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>-R(43),  
 w Null, 1,  
 15 R(43) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,  
 das nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl,  
 Methoxy oder NR(44)R(45), mit R(44) und R(45) gleich H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CH<sub>3</sub>,  
 R(39) H, CH<sub>3</sub>,  
 wobei R(38) und R(39) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH<sub>2</sub>-  
 20 Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann;  
 oder  
 R(4) R(46)X(1)-,  
 X(1) Sauerstoff, S, NR(47), (C=O)A-, NR(48)C=NN<sup>(\*)</sup>R(49)-,  
 M Sauerstoff,  
 25 A Sauerstoff, NR(50),  
 R(46) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>C<sub>d</sub>F<sub>2d+1</sub>, -C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(51),  
 b Null, 1,  
 d 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,  
 x Null, 1,  
 30 R(51) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,  
 welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,  
 Methyl, Methoxy oder NR(52)R(53); mit R(52) und R(53) gleich H, CH<sub>3</sub>,  
 R(47), R(48) und R(50)  
 Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,  
 35 R(49) definiert wie R(46), wobei  
 R(46) und R(47) beziehungsweise R(46) und R(48) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können,  
 von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann,  
 wobei A und N<sup>(\*)</sup> an den Phenylkern des Benzoylguanidin-Grundkörpers gebunden sind;  
 oder  
 40 R(4) -SR(64), -OR(65), -NHR(66), -NR(67)R(68), -CHR(69)R(70).



R(64), R(65), R(66), R(67), R(69) gleich oder verschieden  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-(CHOH)<sub>z</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>aa</sub>-(CH<sub>2</sub>OH)<sub>1</sub>-R(71) oder

- $-(CH_2)_{ab}-O-(CH_2-CH_2O)_{ac}-R(72)$ ,  
 R(71), R(72) Wasserstoff, Methyl,  
 u 1, 2,  
 v Null, 1, 2,  
 5 y, z, aa gleich oder verschieden  
 Null, 1, 2,  
 t 1, 2, 3,  
 R(68), R(70), R(54), R(55) gleich oder verschieden Wasserstoff,  $CH_3$ ,  
 oder  
 10 R(69) und R(70) beziehungsweise R(54) und R(55) zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoff-Atom  
 ein  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl;  
 R(63)  
 H,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,  $-C_6H_{2a}-R(73)$ ,  
 e Null, 1, 2,  
 15 R(56), R(57) und R(73) unabhängig  
 Phenyl,  
 das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl,  $CF_3$ , Methyl,  
 Methoxy oder NR(74)R(75) mit R(74) und R(75) gleich H oder  $CH_3$ ,  
 oder  
 20 R(56), R(57) und R(73) unabhängig  
 $(C_1-C_9)$ -Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl und  
 Pyridyl,  
 das unsubstituiert oder wie Phenyl substituiert ist;  
 R(58), R(59), R(60), R(61) und R(62)  
 25 Wasserstoff oder Methyl,  
 oder  
 R(4) R(76)-NH-SO<sub>2</sub>-,  
 R(76) R(77)R(78)N-(C=Y')-,  
 Y' Sauerstoff, S, N-R(79),  
 30 R(77) und R(78) gleich oder verschieden  
 H,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_3-C_4)$ -Alkenyl,  $-C_7H_{2f}-R(80)$ ,  
 f Null, 1,  
 R(80)  
 $(C_5-C_7)$ -Cycloalkyl, Phenyl,  
 35 welches unsubstituiert mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl,  $CF_3$ , Methoxy oder  $CH_3$ , oder  
 R(77) und R(78) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen bilden, von denen eine  $CH_2$ -Gruppe durch  
 Sauerstoff, S, NH, N- $CH_3$  oder N-Benzyl ersetzt sein kann, wobei  
 R(79) wie R(77) definiert ist,  
 oder  
 40 R(4) NR(84)R(85),  
 R(84), R(85) unabhängig voneinander  
 H,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, oder gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine  $CH_2$ -Gruppe durch  
 Sauerstoff, S, NH, N- $CH_3$  oder H-Benzyl ersetzt sein kann,  
 oder von denen eine oder zwei  $CH_2$ -Gruppen durch  $CH-CH_3$  ersetzt sein können.  
 45 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:  
 R(1)  
 $-CO-N=C(NH_2)_2$   
 HA  
 S, O, NH, N- $CH_3$   
 50 und die Reste R(2) bis R(4) wie folgt kombiniert sind:

R(2)	R(3)	R(4)
H	n-BuNH-	Cl
H	H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	MeSO <sub>2</sub>	
H		Me
H		
H		Me
H		Cl
H		MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>

	H	MeSO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>
5	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
10	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
15	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
20	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
25	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
30	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
35	H	Cl <sup>-</sup>	
40	H	MeSO <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CHCH <sub>2</sub> -O-
45	H	MeSO <sub>2</sub>	
50	H	MeSO <sub>2</sub>	
55	H	MeSO <sub>2</sub>	

5

10

15

20

25

30


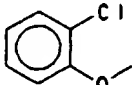

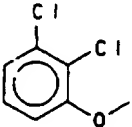

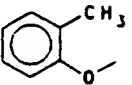

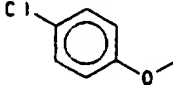

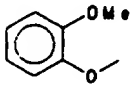

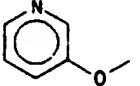
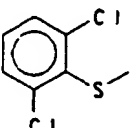
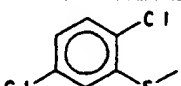
35


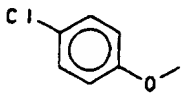
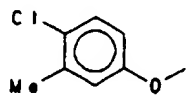
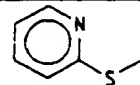
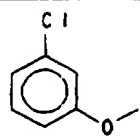
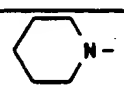
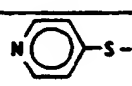
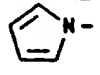

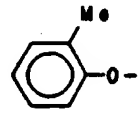
40

45

50

55

H		
H		
H		
H		
H		
H		
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
Me	Me	H
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	i-Pr
H	CF <sub>3</sub>	H

H		Cl
H	MeSO <sub>2</sub> -	MeNH-
H	MeSO <sub>2</sub> -	Et <sub>2</sub> N-
H	t-Bu	OH
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	MeSO <sub>2</sub> -	2-Naphthyl
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H		Me
H		
H	Cl	Et <sub>2</sub> N-
H	Me <sub>2</sub> N-	H

H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	Br	NH <sub>2</sub>
H	Cl	H
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>
H	Me	Me
H	I	CF <sub>3</sub>
H	Me	H
H	H	t-Bu
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	Me	Cl
H	Br	Me
H	Cl	MeO-
H	MeCO-	
H	Br	Br
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
NH <sub>2</sub>	Br	Me

5

10

15

20

25

30

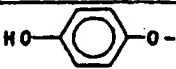



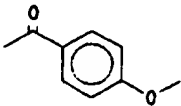
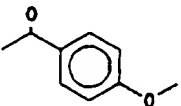
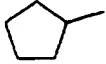


35


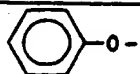



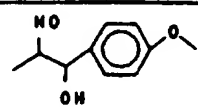

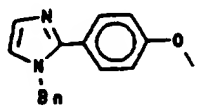
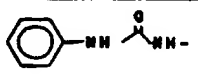
40

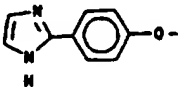
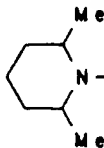
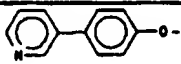
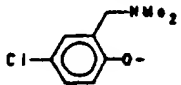

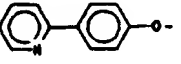
45

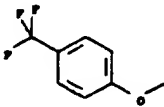
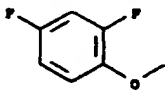
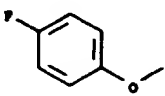
50

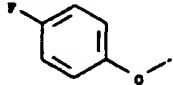
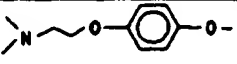
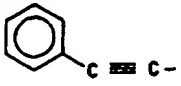

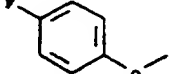
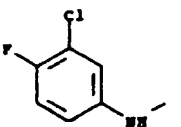
55

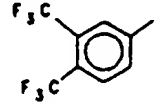
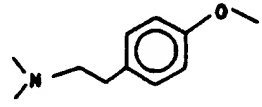
H	Me <sub>2</sub> N-	t-Bu
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H		H
H		MeO-
H	Me	Br
H	Cl	F
H	t-Bu	H
NH <sub>2</sub>	Cl	H
H		Me <sub>2</sub> N
H	Me <sub>2</sub> N	Cl
H	MeSO <sub>2</sub> -	7-Isochinolinoxy
H	MeSO <sub>2</sub> -	6-Chinolinoxy
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	MeSO <sub>2</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	Me <sub>2</sub> N-	
H	Me <sub>2</sub> N-	
H	Me	Me <sub>2</sub> N-

H		
H	Me	
H	Cl	i-Pr
H		i-Pr
H	MeSO <sub>2</sub> -	5-Chinolinox
H		CF <sub>3</sub>
H	i-Pr	MeSO <sub>2</sub> -
H	i-Pr	CF <sub>3</sub>
H	H	i-Pr
NH <sub>2</sub>	Br	Br
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H		MeSO <sub>2</sub> -
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	Cl	
H	Me <sub>2</sub> N	i-Pr
H	MeHN-	i-Pr
H	Cl	Cl
H	Me	H <sub>2</sub> N-
H	Cl	H <sub>2</sub> N

H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	Me <sub>2</sub> N-	i-Pr
CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>
H	Br	Me
H	Me	Cl
H	Me <sub>2</sub> N	Me
H	CF <sub>3</sub>	MeHN-
H	CH <sub>3</sub> CO-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub>
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	CF <sub>3</sub> -O-	H
H	Me	Me <sub>2</sub> N
H	Cl	Me <sub>2</sub> N-
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	CH <sub>3</sub> CO-	i-Pr
H	Br	BnO-
H	CF <sub>3</sub>	Br
H	i-Pr	MeO-
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	MeSO <sub>2</sub> -	

	H	M O-	t-Bu
	H	Br	i-Pr
5	CF <sub>3</sub>	H	H
	H	CF <sub>3</sub>	F
	H	Ph	CF <sub>3</sub>
10	H	CF <sub>3</sub>	1-Imidazolyl
	H	MeCO-	t-Butylmethyl
	H	Br	F
15	H	Br	MeO-
	H	CF <sub>3</sub>	PhO-
	H	CF <sub>3</sub>	Cyclopentyl
	H	MeSO <sub>2</sub> -	Cyclobutyl
20	H	Me	CF <sub>3</sub>
25	H	MeSO <sub>2</sub> -	
	H	OH	t-Butyl
30	H	Cl	OMe
	H	CF <sub>3</sub>	i-Pr
	F	CF <sub>3</sub>	H
35	F	H	CF <sub>3</sub>
	H	t-Butyl	OMe
40	H	MeCO-	
45	H	MeCO-	
	H	t-Butyl	i-Butyl
50	H	CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> -	i-Propyl

H	CF <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -	
Cl	CF <sub>3</sub>	H
Cl	H	CF <sub>3</sub>
H	H	Perfluoro-i-propyl
H	H	H
H	MeSO <sub>2</sub>	
H	H	Perfluoro-n-propyl
H	CF <sub>3</sub>	
H	CF <sub>3</sub>	
H	CF <sub>3</sub>	
H	F	CF <sub>3</sub>
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	t-Butyl	i-Propyl
H	t-Butyl	n-Butyl
H	i-Propyl	F
H	i-Butyl	F
H	Cl	1-Imidazolyl
H	H	CF <sub>3</sub> -CF <sub>2</sub> -
H	H	CF <sub>3</sub>

5	H	H	
10	H	MeSO <sub>2</sub>	
15	H	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	i-propyl

Unter (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Heteroaryl werden insbesondere Reste verstanden, die sich von Phenyl oder Naphthyl ableiten, in welchen eine oder mehrere CH-Gruppen durch N ersetzt sind und/oder in welchen mindest ns zwei benachbarte CH-Gruppen (unter Bildung eines fünfgliedrigen aromatischen Rings) durch S, NH oder O ersetzt sind. Des weiteren können auch ein oder beide Atome der Kondensationsstelle bicyclischer Reste (wie im Indoliziny) N-Atome sein.

Als Heteroaryl gelten insbesondere Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxaliny, Chinazoliny, Cinnoliny.

Enthält einer der Substituenten R(1) bis R(5) ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die Verbindungen können als optische Isomere, als Diastereom re, als Racemate oder als Gemische derselben vorliegen.

Die bezeichneten Alkylreste können sowohl geradkettig wie verzweigt vorliegen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen I, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II



worin L für eine leicht nucleophil substituierbare Fluchtgruppe steht, mit Guanidin umsetzt.

45 Die aktivierten Säurederivate der Formel II, worin L eine Alkoxy-, vorzugsweise eine Methoxygruppe, eine Phenoxygruppe, Phenylthio-, Methylthio-, 2-Pyridylthiogruppe, einen Stickstoffheterocyclus, vorzugsweise 1-Imidazolyl, bedeutet, erhält man vorteilhaft in an sich bekannter Weise aus den zugrundeliegend n Carbonsäurechloriden (Formel II, L = Cl), die man ihrerseits wiederum in an sich bekannter Weise aus d n zugrundeliegenden Carbonsäuren (Formel II, L = OH) beispielsweise mit Thionylchlorid herstellen kann.

50 Neben den Carbonsäurechloriden der Formel II (L = Cl) lassen sich auch weitere aktivierte Säurederivate der Formel II in an sich bekannter Weise direkt aus den zugrundeliegenden Heteroarylcarbonsäurederivaten (Formel II, L = OH) herstellen, wie beispielsweise die Methylester der Formel II mit L = OCH<sub>3</sub> durch Behandeln mit gasförmigem HCl in Methanol, die Imidazole der Formel II durch Behandeln mit Carbonyldiimidazol [L = 1-Imidazolyl, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1,351-367 (1962)], die gemischten Anhydrid II mit Cl-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> oder Tosylchlorid in Gegenwart v n Triethylamin in ein m inert n Lösungsmitt I, wi auch di Aktivierung n v n Heteroarylcarbonsäuren mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder mit O-[(Cyano(eth yxycarbonyl)-methylene)amino]-1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat ("TOTU") [Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990, Editors E. Giralt and D. Andreu, Escorn,

L. iden, 1991]. Eine Reihe geeigneter Methoden zur Herstellung von aktivierten Carbonsäurederivaten der Formel I sind unter Angabe von Quellenliteratur in J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985), S. 350 angegeben.

Die Umsetzung eines aktivierten Carbonsäurederivats der Formel I mit Guanidin erfolgt in an sich bekannter Weise in einem protischen oder aprotischen polaren aber inerten organischen Lösungsmittel. Dabei haben sich bei der Umsetzung der Heteroarylcarbonsäuremethylester (II, L = OMe) mit Guanidin Methanol, Isopropanol oder THF zwischen 20°C und Siedetemperatur dieser Lösungsmittel bewährt. Bei den meisten Umsetzungen von Verbindungen II mit salzfreien Guanidin wurde vorteilhaft in inerten Lösungsmitteln wie THF, Dimethoxyethan, Dioxan oder Isopropanol gearbeitet. Aber auch Wasser kann als Lösungsmittel dienen.

Wenn L = Cl bedeutet, arbeitet man vorteilhaft unter Zusatz eines Säurefängers, z.B. in Form von überschüssigen Guanidin zur Abbindung der Halogenwasserstoffsäure.

Ein Teil der zugrundeliegenden Heteroarylcarbonsäurederivate der Formel II sind bekannt und in der Literatur beschrieben. Die unbekannten Verbindungen der Formel II können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden, indem man beispielsweise 5-Halogen-4-chlorsulfonylbenzoesäuren mit Ammoniak oder Aminen in 4-Aminosulfonyl-5-Halogen-heteroarylcarbonsäuren bzw. mit einem schwachen Reduktionsmittel wie Natriumbisulfit und anschließender Alkylierung in 4-Alkylsulfonyl-5-Halogen-Heteroarylcarbonsäuren überführt und nach einer der oben beschriebenen Verfahrensvarianten zu erfindungsgemäßen Verbindungen I umgesetzt werden.

Die Einführung von substituierten Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoffnucleophilen gelingt durch literaturbekannte Methoden der nucleophilen Substitution am Aromaten. Als Abgangsgruppe haben sich bei dieser Substitution Halogenide und Trifluormethansulfonate bewährt. Man arbeitet vorteilhaft in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel DMF oder TMU bei einer Temperatur zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt zwischen 80°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels. Als Säurefänger dient vorteilhaft ein Alkali- oder Erdalkalisalz mit einem Anion hoher Basizität und geringer Nucleophilie, wie zum Beispiel  $K_2CO_3$ .

Die Einführung der Alkyl- oder Arylsubstituenten gelingt durch literaturbekannte Methoden des Palladium-vermittelten cross-couplings von Arylhalogeniden mit beispielsweise Organozinkverbindungen, Organostannanen, Organoboronsäuren oder Organoboranen.

Heteroarylguanidine I sind im allgemeinen schwache Basen und können Säure unter Bildung von Salzen binden. Als Säureadditionssalze kommen Salze aller pharmakologisch verträglichen Säuren infrage, beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetat, Phosphate, Methylsulfonate, p-Toluolsulfonate.

Es war überraschend, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen keine unerwünschten und nachteiligen salidiuretischen, jedoch sehr gute antiarrhythmische Eigenschaften aufweisen, wie sie zum Behandeln von Krankheiten wichtig sind, die beispielsweise bei Sauerstoffmangelerscheinungen auftreten. Die Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris hervorragend geeignet, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien, inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I infolge Inhibition des zellulären  $Na^+/H^+$  Austauschmechanismus als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelösten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden. Dies betrifft ihre Verwendung als Arzneimittel für operative Eingriffe, z.B. bei Organ-Transplantationen, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielsweise bei Behandlung mit oder deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den Empfängerorganismus verwendet werden können. Die Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren Gefäßen. Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, insbesondere des ZNS, geeignet, wobei sie z.B. zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind. Darüberhinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ebenfalls zur Behandlung von Form und des Schocks, wie beispielsweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

Darüberhinaus zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I durch starke inhibierende Wirkung auf die Proliferation von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten- Zellproliferation und der

Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen, aus. Deshalb kommen die Verbindungen der Formel I als wertvolle Therapeutika für Krankheiten infrage, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und können deshalb als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebskrankungen, fibrotische Erkrankungen wie Lungenfibrose, Leberfibrose oder Nierenfibrose, Organhypertrophien und -hyperplasien, insbesondere bei Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wirkungsvolle Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Exchanger), der bei zahlreichen Erkrankungen (Essentielle Hypertonie, Atherosklerose, Diabetes usw.) auch in solchen Zellen erhöht ist, die Messungen leicht zugänglich sind, wie beispielsweise in Erythrocyten, Thrombocyten oder Leukozyten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich deshalb als hervorragende und einfache wissenschaftliche Werkzeuge, beispielsweise in ihrer Verwendung als Diagnostika zur Bestimmung und Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, aber auch der Atherosklerose, des Diabetes, proliferativer Erkrankungen usw.. Darüber hinaus sind die Verbindungen der Formel I für die präventive Therapie zur Verhinderung der Genese des Bluthochdrucks, beispielsweise der essentiellen Hypertonie, geeignet.

Gegenüber den bekannten Verbindungen weisen die Verbindungen nach der Erfindung eine signifikant verbesserte Wasserlöslichkeit auf. Daher sind sie wesentlich besser für i.v.-Applikationen geeignet.

Arzneimittel, die eine Verbindung I enthalten, können dabei oral, parenteral, intravenös, rektal oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen I können dabei allein oder zusammen mit galenisch n Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen, und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologisch Kochsalzlösung oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z.B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffes der Formel I und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab; außerdem auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers.

Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg, vorzugsweise 0,01 mg bis 10 mg, vorzugsweise 1 mg. Bei akuten Ausbrüchen der Krankheit, etwa unmittelbar nach Erleiden eines Herzinfarkts, können auch noch höhere und vor allem häufigere Dosierungen notwendig sein, z.B. bis zu 4 Einzeldosen pro Tag. Insbesondere bei i.v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis zu 100 mg pro Tag notwendig werden.

Analog der in den Ausführungsbeispielen angegebenen Vorschriften können die nachfolgend aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bzw. deren physiologisch verträglichen Salze hergestellt

werd n:

Liste d r Abkürzungen:

5	M OH	Methanol
	DMF	N,N-Dimethylformamid
	TMU	N,N,N',N'-Tetramethylharnstoff
	NBS	N-Bromsuccinimid
	AIBN	$\alpha,\alpha$ -Azo-bis-isobutyronitril
10	EI	electron impact
	DCI	Desorption-Chemical Ionisation
	RT	Raumtemperatur
	EE	Ethylacetat (EtOAc)
	DIP	Diisopropylether
15	MTB	Methyltertiäbutylether
	mp	Schmelzpunkt
	HEP	n-Heptan
	DME	Dimethoxyethan
	FAB	Fast Atom Bombardment
20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlormethan
	THF	Tetrahydrofuran
	eq	Äquivalent
	ES	Elektrospray-Ionisation
	Me	Methyl
25	Et	Ethyl
	Bn	Benzyl
	ZNS	Zentralnervensystem
	Brine	gesättigte wäßrige NaCl-Lösung

### 30 Experimenteller Teil

#### Beispiel 1

#### 5-Heptafluorisopropyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

35

#### a) 5-Heptafluorisopropyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

1.1 g 1-Methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester, 1.7 ml Perfluorisopropyljodid und 1.3 g FeSO<sub>4</sub> x 7 H<sub>2</sub>O werden in 80 ml DMSO vorgelegt und bei RT 4.1 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(35%) langsam zugetropft. 1.5 h wird bei RT gerührt, anschließend 3 x mit je 200 ml MTB extrahiert und die organische Phase noch 1 x mit 100 ml Wasser und 2x mit 100 ml Brine gewaschen. Über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie mit EE/HEP 1/4 liefert 310 mg eines farblosen Öls.  
 R<sub>f</sub> (EE/HEP 1/4) = 0.62 MS (DCI) : 308 (M + H)<sup>+</sup>

#### 45 b) 5-Heptafluorisopropyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

310 mg 5-Heptafluorisopropyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und 295 mg Guanidin werden in 5 ml wasserfreiem Isopropanol 4 h unter Rückfluß gekocht. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und mit EE chromatographiert. Man erhält 123 mg eines farblosen Öls.  
 50 R<sub>f</sub> (EE) = 0.26 MS (ES) : 335 (M + H)<sup>+</sup>  
 Überführung in das Hydrochlorid liefert Weiße Kristalle, mp 165 °C  
 Die Titelverbindungen der Beispiele 2 - 5 werden analog Beispiel 1 synthetisiert:

55

## Beispiel 2

5-Heptafluoro-n-propyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

5  $R_f$  (EE) = 0.20      MS (ES) : 335 (M + H)<sup>+</sup>  
 mp (Hydrochlorid) : 207 °C

## Beispiel 3

10 5-Pentafluoroethyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

$R_f$  (EE) = 0.16      MS (DCI) : 285 (M + H)<sup>+</sup>  
 mp (Hydrochlorid) : 210 °C

## 15 Beispiel 4

5-Trifluoromethyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

20  $R_f$  (EE) = 0.16      MS (DCI) : 235 (M + H)<sup>+</sup>  
 mp (Hydrochlorid) : 230 °C

## Beispiel 5

1-Methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

25  $R_f$  (EE/MeOH 10:1) = 0.13      MS (ES) : 167 (M + H)<sup>+</sup>  
 mp (Hydrochlorid) : 255 °C

## Beispiel 6

30 5-Isopropyl-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid

## a) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure

35 10 g Thiophen-2-carbonsäure werden in 100 ml Essigsäure und 100 ml Wasser gelöst und bei 0 °C eine Lösung von 4 ml Brom in 50 ml Essigsäure und 50 ml Wasser während einer Stunde zugetropft. 1 h wird bei 0 °C nachgerührt, das Produkt abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 4.8 g farbloser Kristalle, mp 140 °C

40  $R_f$  (MTB 2% HOAc) = 0.54      MS (DCI) : 207 (M + H)<sup>+</sup>

## b) 5-Brom-4-chlorsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure

45 37 g 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure werden bei RT in 133 ml Chlorsulfonsäure gelöst und bei 100 °C 45 min gerührt. Anschließend wird auf 1 kg Eis gegossen und das Produkt abgesaugt. Man erhält 53 g eines farblosen Feststoffs, mp 96 °C

$R_f$  (MTB 2% HOAc) = 0.3      MS (DCI) : 305 (M + H)<sup>+</sup>

## c) 5-Brom-4-hydroxysulfinyl-thiophen-2-carbonsäure

50 27.5 g Natriumsulfit werden in 300 ml Wasser gelöst und bei 70 °C portionsweise insgesamt 35 g 5-Brom-4-chlorsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure zugegeben, wobei mit 10 N NaOH pH = 9 - 11 gehalten wird. 2h wird bei 70 °C nachgerührt, dann mit HCl auf pH = 1 gestellt und das Produkt abgesaugt. Man erhält 41 g farbloser Kristalle.

55 mp 195 °C (Zersetzung)

## d) 5-Brom-4-hydroxysulfinyl-thiophen-2-carbonsäure, Dinatriumsalz

41 g 5-Brom-4-hydroxysulfinyl-thiophen-2-carbonsäure werden in 150 ml Wasser suspendiert und mit 90 ml 2 N NaOH versetzt (pH = 10). Das Wasser wird im Vakuum entfernt, mit 1 l Aceton verrührt und das Produkt abgesaugt. Man erhält 46 g eines farblosen, amorphen Feststoffs, der direkt weiter umgesetzt wird.

## e) 5-Brom-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester

46 g der Titelverbindung 6 d) werden in 150 ml DMF suspendiert und mit 32 ml Methyljodid versetzt. 5 h wird bei 50 °C gerührt, auf 1 l Wasser gegossen und das Produkt abgesaugt. Man erhält 35 g eines farblosen Feststoffs, mp 135 °C

$R_f$  (DIP) = 0.20 MS (DCI) : 299 (M + H)<sup>+</sup>

## f) 5-Isopropyl-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester

15

30 ml einer 2 M Lösung von Isopropylmagnesiumchlorid in THF werden zu 140 ml einer 0.5 M Lösung von Zinkchlorid in THF hinzugefügt. 5 h wird bei 50 °C gerührt und das entstandene Isopropylzink-Derivat als Lösung A weiterverwendet.

6 g 5-Brom-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester, 0.6 g [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen]Pd(II)Cl<sub>2</sub> x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 180 mg CuI werden in 100 ml wasserfreiem THF 10 min bei RT gerührt und anschließend Lösung A zugegeben. 18 h wird bei RT nachgerührt und anschließend das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 200 ml gesättigter wässriger NaHSO<sub>4</sub>-Lösung suspendiert und 3 x mit je 200 ml EE extrahiert. Über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird getrocknet, das Solvens im Vakuum entfernt und je einmal mit DIP und EE/HEP 1:3 chromatographiert. Man erhält 1.7 g eines farblosen Öls.

25  $R_f$  (DIP) = 0.29  $R_f$  (EE/HEP 1:3) = 0.32 MS (DCI) : 253 (M + H)<sup>+</sup>

## g) 5-Isopropyl-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid

700 mg 5-Isopropyl-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester und 790 mg Guanidin werden in 5 ml wasserfreiem Isopropanol gelöst und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das Solvens wird im Vakuum entfernt, 80 ml Wasser zugegeben, mit wässriger HCl auf pH = 2 eingestellt und das Produkt abfiltriert. Der Niederschlag wird in 50 ml gesättigter wässriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gegeben und 3 x mit je 50 ml EE extrahiert. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhält 850 mg eines amorphen Feststoffs.

35  $R_f$  (MeOH/EE 1:10) = 0.41 MS (ES) : 290 (M + H)<sup>+</sup>

mp (Hydrochlorid) : 267 °C

mp (Methansulfonat) : 128 °C

Die Titelverbindungen der Beispiele 7, 8 und 10 wurden analog Beispiel 6 g) synthetisiert:

## 40 Beispiel 7

## 5-Methyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid

mp (Hydrochlorid) : 236 °C MS (DCI) : 184 (M + H)<sup>+</sup>

45

## Beispiel 8

## 4,5-Dibrom-thiophen-2-carbonsäureguanidid

50 mp (Hydrochlorid) : 268 °C MS (DCI) : 326 (M + H)<sup>+</sup>

55

## Beispiel 9

## 4-Isopropyl-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid

## a) 4-Brom-5-methylthio-thiophen-2-carbonsäure

25 g 4,5-Dibrom-thiophen-carbonsäure, 12,2 g NaSCH<sub>3</sub> und 60 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> werden in 1 l DMF 5 h lang bei 120 °C gerührt. Anschließend wird auf 3 l Wasser gegossen, mit HCl auf pH = 1 gestellt, das Produkt abgesaugt und ohne Reinigung weiter eingesetzt.

10 Ausbeute: 14 g amorphes Pulver.

R<sub>f</sub> (DIP 2% HOAc) = 0.46

## b) 4-Brom-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure

15 14 g Methylthio-Verbindung 9 a) werden in 500 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, und dann werden 41 g m-Chlorperbenzoesäure portionsweise zugegeben. 1,5 h wird bei RT gerührt, anschließend das Solvens im Vakuum entfernt und das Produkt ohne Reinigung verestert.

R<sub>f</sub> (DIP 2% HOAc) = 0.10

## c) 4-Brom-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure-methylester

Das gesamte Rohprodukt des Beispiels 9b) wird in 200 ml MeOH mit 50 ml SOCl<sub>2</sub> versetzt und 5 h unter Rückfluß gekocht. Überschüssiges SOCl<sub>2</sub> sowie das Solvens werden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit DIP chromatographiert. Man erhält 11 g eines farblosen Öls.

25 R<sub>f</sub> (DIP) = 0.28 MS (DCI) : 299 (M + H)<sup>+</sup>

## d) 4-Isopropyl-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure-methylester

30 30 ml einer 2 M Isopropylmagnesiumchlorid-Lösung in Diethylether werden zu einer 1 M Lösung von ZnCl<sub>2</sub> in Diethylether zugetropft und 6 h unter Rückfluß gekocht. (Lösung A)  
6 g Bromid 9 c), 588 mg [1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]Pd(II)Cl<sub>2</sub> und 183 mg CuI werden in 100 ml THF 10 min. bei RT gerührt und anschließend mit Lösung A versetzt. 19 h wird bei RT gerührt, 200 ml EE zugegeben und je 1 x mit 200 ml Wasser und 200 ml Brine gewaschen. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und mit EE/HEP 1:2 chromatographiert.

35 Man erhält 2 g eines farblosen Öls.

R<sub>f</sub>(EE/HEP 1:2) = 0.25 MS (DCI) : 263 (M + H)<sup>+</sup>

## e) 4-Isopropyl-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid

40 1 g Methylester 9 d) werden analog Beispiel 6 g) mit 1.1 g Guanidin umgesetzt. Man erhält 900 mg eines amorphen Pulvers.

R<sub>f</sub>(EE/MeOH 10:1) = 0.41 MS (ES) : 290 (M + H)<sup>+</sup>

Die Verbindung wird in das Methansulfonat überführt. mp = 210 °C

## Beispiel 10

## 3-Methyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid

mp (Hydrochlorid) : 232 °C MS (DCI) : 184 (M + H)<sup>+</sup>

50

## Pharmakologische Daten:

Inhibition des Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Exchangers von Kaninchenerythrocyten

55 Weiße Neuseeland-Kaninchen (Ivanovas) erhielten eine Standard-Diät mit 2% Cholesterin für sechs Wochen, um den Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Austausch zu aktivieren und so den Na<sup>+</sup>-Influx in die Erythrocyten via Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Austausch flammenphotometrisch bestimmen zu können. Das Blut wurde den Ohrarterien entnommen und durch 25 IE Kalium-Heparin ungerinnbar gemacht. Ein Teil jeder Probe wurde zur Doppelbestimmung des

Hämatokrits durch Zentrifugieren benutzt. Aliquots von jeweils 100 µl dienen zur Messung des Na<sup>+</sup>-Ausgangsgehalts der Erythrocyten.

Um den Amilorid-sensitiven Natrium-Influx zu bestimmen, wurden 100 µl jeder Blutprobe in jeweils 5 ml eines hypotrosmolaren Salz-Sucrose-Mediums (mmol/l: 140 NaCl, 3 KCl, 150 Sucrose, 0,1 Ouabain, 20 Tris-hydroxymethyl-aminomethan) bei pH 7,4 und 37°C inkubiert. Die Erythrocyten wurden danach dreimal mit eiskalter MgCl<sub>2</sub>-Ouabain-Lösung (mmol/l: 112 MgCl<sub>2</sub>, 0,1 Ouabain) gewaschen und in 2,0 ml destilliertem Wasser hämolysiert. Der intrazelluläre Natriumgehalt wurde flammenphotometrisch bestimmt.

Der Na<sup>+</sup>-Nettoinflux wurde aus der Differenz zwischen Natrium-Ausgangswerten und dem Natriumgehalt der Erythrocyten nach Inkubation errechnet. Der Amiloridhemmbare Natrium-Influx ergab sich aus der Differenz des Natriumgehalts der Erythrocyten nach Inkubation mit und ohne Amilorid  $3 \times 10^{-4}$  mol/l. Auf diese Weise wurde auch bei den erfindungsgemäßen Verbindungen verfahren.

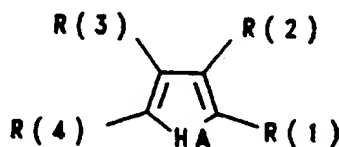
#### Ergebnisse

Inhibition des Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Exchangers:

Beispiel	IC <sub>50</sub> [µmol/l]
1	0.3
2	1.0
3	0.3
4	0.2
5	5.0
6	0.5
7	3
8	0.5

#### Patentansprüche

1. Heteroaroylguanidine der Formel I



worin bedeuten:

HA SO<sub>m</sub>, O, NR(5),

m Null, 1, 2,

R(5) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, -C<sub>am</sub>H<sub>2am</sub>R(81),

am Null, 1, 2

R(81) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,

Methyl, Methoxy oder NR(82)R(83), mit R(82) und R(83) H oder CH<sub>3</sub>;

oder

R(81) (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Heteroaryl,

das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methyl, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino;

einer der beiden Substituenten R(1) und R(2)

-CO-N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.

und der jeweils ander

Wasserstoff, F, Cl, Br, I, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, -OR(6), C<sub>7</sub>F<sub>2r+1</sub>, -CO-N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NR(6)R(7),

R(6), R(7) unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,

r 1, 2, 3, 4,

5 R(3), R(4) unabhängig voneinander

Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -C≡N, X-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C<sub>q</sub>-F<sub>2q+1</sub>), R(8)-SO<sub>bm</sub>, R(9)R(10)N-CO, R(11)-CO- oder R(12)R(13)N-SO<sub>2</sub>-,

wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist,

X Sauerstoff, S, NR(14),

10 R(14) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,

bm Null, 1, 2,

p Null, 1, 2,

q Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

R(8), R(9), R(11) und R(12) unabhängig

15 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-R(15), CF<sub>3</sub>,

n Null, 1, 2, 3, 4,

R(15) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert ist oder substituiert mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

20 wobei R(9), R(11) und R(12) auch in der Bedeutung von H steht,

R(10) und R(13) unabhängig

H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,

wobei R(9) und R(10) sowie R(12) und R(13) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann,

25 oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, -C<sub>8a</sub>H<sub>28a</sub>R(18),

al Null, 1, 2

R(18) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

30 welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy oder NR(19)R(20), mit R(19) und R(20) gleich H oder CH<sub>3</sub>;

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteroaryl,

35 das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino;

oder

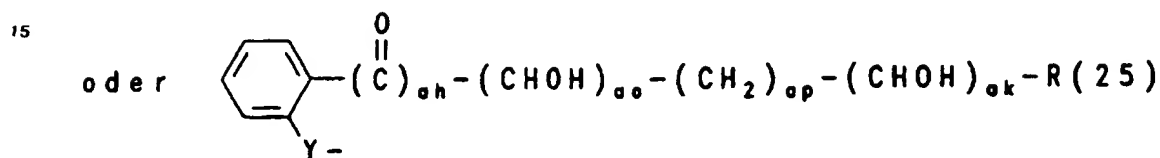
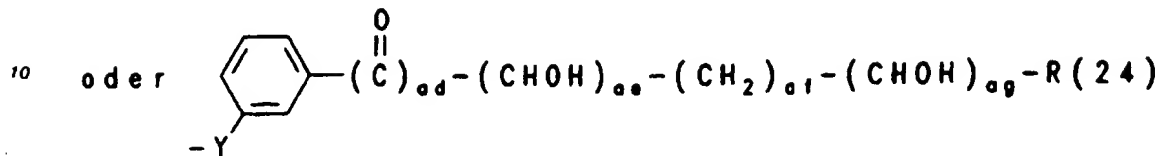
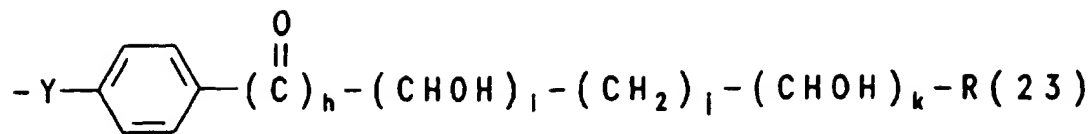
R(3), R(4) unabhängig voneinander

40

45

50

55



Y Sauerstoff, -S- oder -NR(22)-,

h, ad, ah unabhängig Null, 1,

i, j, k, ae, af, ag, ao, ap und ak unabhängig Null, 1, 2, 3, 4,

wobei jedoch jeweils

h, i und k nicht gleichzeitig Null,

ad, ae und ag nicht gleichzeitig Null sowie

ah, ao und ak nicht gleichzeitig Null sind,

R(23), R(24) R(25) und R(22) unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Perfluoralkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, -C<sub>6</sub>H<sub>2g</sub>R(26),

g Null, 1, 2, 3, 4

R(26) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl,

wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe

F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy

oder NR(27)R(28), mit R(27) und R(28) gleich H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkyl;

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

SR(29), -OR(30), -NR(31)R(32), -CR(33)R(34)R(35);

R(29), R(30), R(31) und R(33) unabhängig -C<sub>8</sub>H<sub>2a</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Heteroaryl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino,

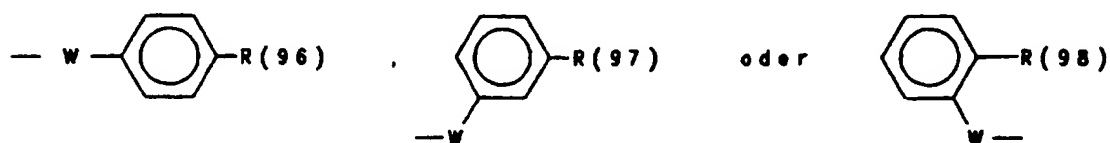
a Null, 1, 2,

R(32), R(34) und R(35) unabhängig voneinander wie R(29) definiert oder Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl

oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkyl;

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander



R(96), R(97), R(98) unabhängig (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Heteroaryl,

das über C oder N v rknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Hydroxy, Amino, M thylamino oder Dim thylamino, Benzyl,

W Sauerstoff, S oder NR(36)-

5 R(36) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

R(37)-SO<sub>cm</sub>, R(38)R(39)N-SO<sub>2</sub>-,

cm 1 oder 2,

10 R(37) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Perfluoralkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, -C<sub>5</sub>H<sub>25</sub>-R(40),

s Null, 1, 2, 3 oder 4,

R(40) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl,

wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy oder NR(41)R(42), mit R(41) und R(42) gleich H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkyl;

15 R(38) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Perfluoralkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, -C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>-R(43),

w Null, 1, 2, 3, 4,

20 R(43) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl, wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy oder NR(44)-R(45), mit R(44) und R(45) gleich H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkyl,

R(39) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkyl,

wobei R(38) und R(39) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann;

25 oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

R(46)X(1)-

X(1) Sauerstoff, S, NR(47), (D = O)A-, NR(48)C = MN<sup>(4)</sup>R(49)-

M Sauerstoff, S,

30 A Sauerstoff, NR(50),

D C, SO

R(46) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>C<sub>9</sub>F<sub>2d+1</sub>, -C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(51),

b Null, 1,

d 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

35 x Null, 1, 2, 3, 4,

R(51) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl, Naphthyl,

wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy oder NR(52)R(53); mit R(52) und R(53) gleich H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkyl;

40 R(47), R(48) und R(50) unabhängig

Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkyl,

R(49) definiert wie R(46), wobei

R(46) und R(47) beziehungsweise R(46) und R(48) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann,

45 wobei A und N<sup>(4)</sup> an den Phenylkern des Benzoylguanidin-Grundkörpers gebunden sind;

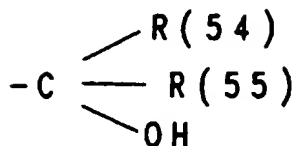
oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

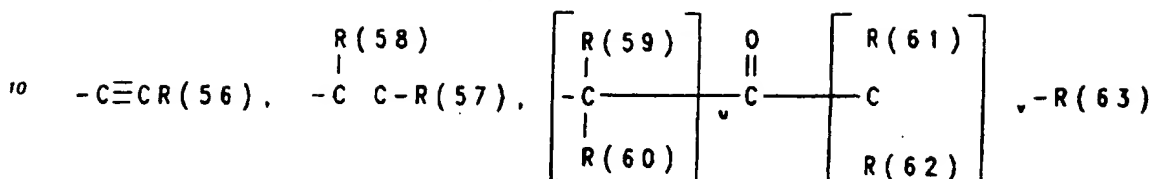
-SR(64), -OR(65), -NHR(66), -NR(67)R(68), -CHR(69)R(70),

50

55



5



15

R(64), R(65), R(66), R(67), R(69) gleich oder verschieden

-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-(CHOH)<sub>z</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>aa</sub>-(CH<sub>2</sub>OH)<sub>t</sub>-R(71) oder

-(CH<sub>2</sub>)<sub>ab</sub>-O-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)<sub>ac</sub>-R(72),

R(71), R(72) Wasserstoff, Methyl,

20

u 1, 2, 3, 4,

v Null, 1, 2, 3, 4,

y, z, aa gleich oder verschieden

Null, 1, 2, 3 oder 4,

t 1, 2, 3, 4,

25

R(68), R(70), R(54), R(55) gleich oder verschieden

Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, oder

R(69) und R(70) beziehungsweise R(54) und R(55) zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoff-Atom ein (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl;

R(63)

30

H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, -C<sub>6</sub>H<sub>2e</sub>-R(73),

e Null, 1, 2, 3 oder 4,

R(56), R(57) und R(73) unabhängig

Phenyl,

das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl,

35

Methoxy oder NR(74)R(75) mit R(74) und R(75) gleich H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,

oder R(56), R(57) und R(73) unabhängig (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Heteroaryl, das unsubstituiert oder wie Phenyl substituiert ist;

R(58), R(59), R(60), R(61) und R(62) Wasserstoff oder Methyl,

oder

40

R(3), R(4) unabhängig voneinander R(76)-NH-SO<sub>2</sub>-

R(76) R(77)R(78)N-(C=Y')-

Y' Sauerstoff, S, N-R(79),

R(77) und R(78) gleich oder verschieden

H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, -C<sub>6</sub>H<sub>2t</sub>-R(80),

45

t Null, 1, 2, 3, 4,

R(80) (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches unsubstituiert mit 1-3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, oder

R(77) und R(78) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen bilden, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann, wobei

50

R(79) wie R(77) definiert ist oder gleich Amidin;

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

NR(84)R(85),

55

R(84), R(85) unabhängig voneinander r

H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, oder gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen,

von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder H-Benzyl ersetzt sein kann,

oder von denen eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch CH-C<sub>dm</sub>H<sub>2dm+1</sub> ersetzt sein können,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze,

wobei jedoch Verbindungen ausgenommen sind, in denen die Reste R(1) bis R(4) sowie HA folgendermaßen kombiniert sind:

5

R(1)	R(2)	R(3)	R(4)	HA
CON = C(NH <sub>2</sub> )	H	H	Et	O
CON = C(NH <sub>2</sub> )	H	H	Me	O
CON = C(NH <sub>2</sub> )	H	H	H	O

10

2. Heteroaroylguanidine I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten:

15

HA SO<sub>m</sub>, O, NR(5)

m Null, 1, 2,

R(5) Wasserstoff, Methyl,

einer der beiden Substituenten R(1) und R(2)

-CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,

20

und der jeweils andere Wasserstoff, F, Cl, CH<sub>3</sub>, -OH, -CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,

R(3) Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -C≡N, C<sub>q</sub>-F<sub>2q+1</sub>, R(8)-SO<sub>2</sub>,

R(9)R(10)N-CO, R(11)-CO-, R(12)R(13)N-SO<sub>2</sub>-,

wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist,

q Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

25

R(8), R(9), R(11) und R(12) unabhängig

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-R(15), CF<sub>3</sub>,

n Null, 1, 2, 3, 4,

R(15) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert ist oder substituiert mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,

30

Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H oder Methyl,

wobei R(9), R(11) und R(12) auch in der Bedeutung von H stehen,

R(10) und R(13) unabhängig H oder Methyl,

oder

R(3) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, -C<sub>al</sub>H<sub>2al</sub>R(18),

35

al Null, 1, 2

R(18)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,

Methyl, Methoxy oder NR(19)R(20), mit R(19) und R(20) gleich H oder CH<sub>3</sub>;

oder

40

R(3) Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, die über C oder N verknüpft sind und die unsubstituiert oder substituiert sind mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino;

oder

R(3) -C≡CR(56),

45

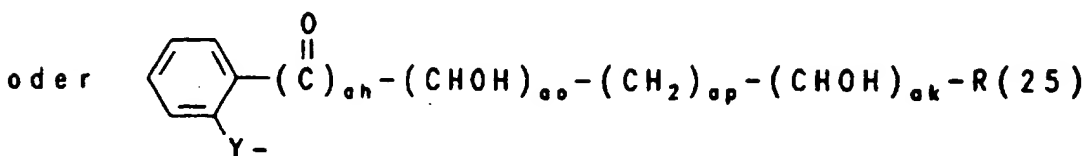
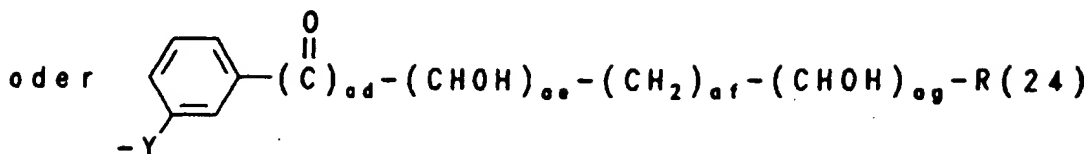
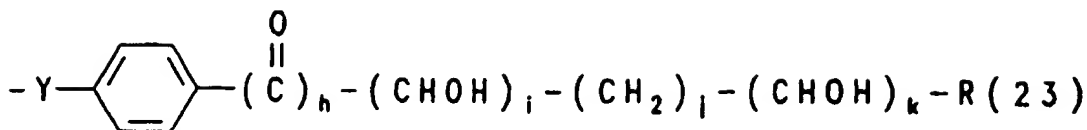
R(56) Phenyl,

das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H, CH<sub>3</sub>,

R(4)

50

55



Y Sauerstoff, -S- oder -NR(22)-,

h, ad, ah unabhängig Null, 1,

i, k, ag, ao und ak unabhängig Null, 1, 2, 3,

j, af und ap unabhängig Null, 1,

wobei jedoch jeweils

h, i und k nicht gleichzeitig Null,

ad, ae und ag nicht gleichzeitig Null sowie

ah, ao und ak nicht gleichzeitig Null sind,

R(23), R(24) R(25) und R(22) unabhängig Wasserstoff, Methyl,

oder

R(4) Wasserstoff, F, Cl, Br, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, C<sub>q</sub>-F<sub>2q+1</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl,

-C<sub>9</sub>H<sub>29</sub>R(26),

wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist,

q Null, 1, 2, 3, 4,

g Null, 1, 2,

R(26) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,

Methyl, Methoxy oder NR(27)R(28), mit R(27) und R(28) gleich H, CH<sub>3</sub>,

oder

R(4) SR(29), -OR(30), -NR(31)R(32), -CR(33)R(34)R(35);

R(29), R(30), R(31) und R(33) unabhängig C<sub>6</sub>H<sub>2a</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl und Pyridyl,

das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>,

Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino,

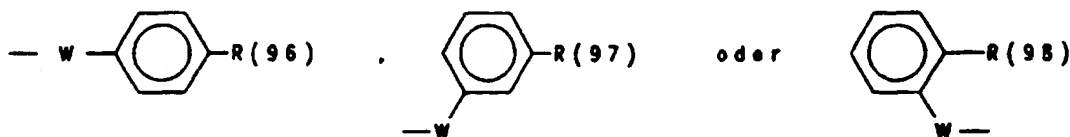
a Null, 1,

R(32), R(34) und R(35) unabhängig voneinander

Wasserstoff, CH<sub>3</sub>,

oder

R(4)



R(96), R(97), R(98) unabhängig Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, das jeweils unsubstituiert

oder substituiert ist mit 1 bis 2 Resten aus der Reihe

F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, M thoxy, Dim thylamino, Benzyl,

W Sauerstoff, S oder NR(36)-

**R(36) H, Methyl,**

5 oder

R(4) R(37)-SO<sub>cm</sub>, R(38)R(39)N-SO<sub>2</sub>-.

R(37) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, -C<sub>6</sub>H<sub>25</sub>-R(40).

**S Null, 1,**

**R(40) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,**

10 welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>.

Methyl, Methoxy oder NR(41)R(42), mit R(41) und R(42) gleich H, CH<sub>3</sub>.

R(38) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, -C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>-R(43),

w Null, 1.

**R(43) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,**

15 das nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>.

Methyl, Methoxy oder NR(44)R(45), mit R(44) und R(45) gleich H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CH<sub>3</sub>.

R(39) H, CH<sub>3</sub>.

wobei R(38) und R(39) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann;

20 oder

R(4) R(46)X(1)-,

X(1) Sauerstoff, S, NR(47), (C=O)A-, NR(48)C=MN(49)R(49)-.

**M Sauerstoff.**

**A Sauerstoff, NR(50),**

25 R(46) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>C<sub>d</sub>F<sub>2d+1</sub>, -C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(51),

b Null, 1,

**d** 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.

**x**      **Null, 1,**

**R(51) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,**

30 welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>.

Methyl, Methoxy oder NR(52)R(53); mit R(52) und R(53) gleich H, CH<sub>3</sub>.

R(47), R(48) und R(50)

**Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl.**

R(49) definiert wie R(46), wobei

35 R(46) und R(47) beziehungsweise R(46) und R(48) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein

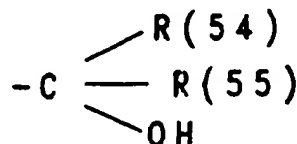
können, von denen eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N- $\text{CH}_3$  oder N-Benzyl ersetzt sein kann,

wobei A und N<sup>(\*)</sup> an den Phenylkern des Benzoylguanidin-Grundkörpers gebunden sind;

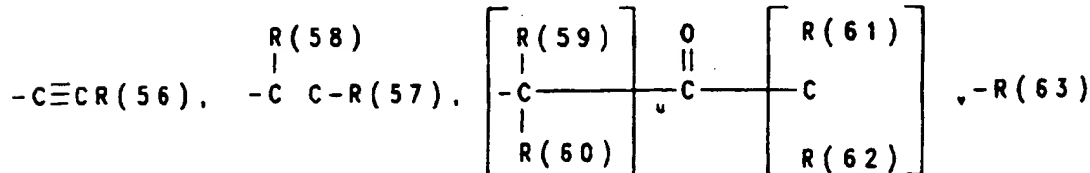
**oder**

**R(4) -SR(64), -OR(65), -NHR(66), -NR(67)R(68), -CHR(69)R(70).**

40



45

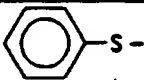
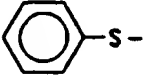


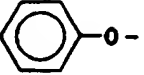



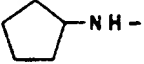
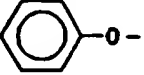


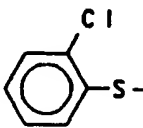

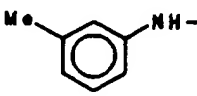
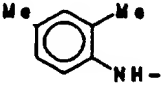
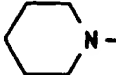
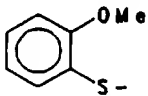
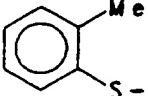
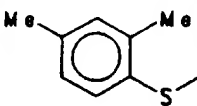
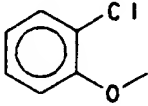
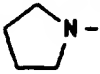
55

R(64), R(65), R(66), R(67), R(69) gleich oder verschieden

$$-(\text{CH}_2)_Y-(\text{CHOH})_2-(\text{CH}_2)_{22}-(\text{CH}_2\text{OH})_1-\text{R}(71) \text{ oder}$$
$$-(\text{CH}_2)_{ap}-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_{ac}-\text{R}(72).$$

- R(71), R(72) Wasserstoff, Methyl,  
 u 1, 2,  
 v Null, 1, 2,  
 y, z, aa gleich oder verschieden  
 5 Null, 1, 2,  
 t 1, 2, 3,  
 R(68), R(70), R(54), R(55) gleich oder verschieden  
 Wasserstoff, CH<sub>3</sub>,  
 oder  
 10 R(69) und R(70) beziehungsweise R(54) und R(55) zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoff-  
 Atom ein (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl:  
 R(63)  
 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, -C<sub>6</sub>H<sub>2e</sub>-R(73),  
 e Null, 1, 2,  
 15 R(56), R(57) und R(73) unabhängig  
 Phenyl,  
 das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl,  
 Methoxy oder NR(74)R(75) mit R(74) und R(75) gleich H oder CH<sub>3</sub>,  
 oder  
 20 R(56), R(57) und R(73) unabhängig  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl und  
 Pyridyl,  
 das unsubstituiert oder wie Phenyl substituiert ist:  
 R(58), R(59), R(60), R(61) und R(62)  
 25 Wasserstoff oder Methyl,  
 oder  
 R(4) R(76)-NH-SO<sub>2</sub>-,  
 R(76) R(77)R(78)N-(C = Y')-,  
 30 Y' Sauerstoff, S, N-R(79),  
 R(77) und R(78) gleich oder verschieden  
 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, -C<sub>7</sub>H<sub>2f</sub>-R(80),  
 f Null, 1,  
 R(80)  
 35 (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,  
 welches unsubstituiert mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methoxy oder CH<sub>3</sub>, oder  
 R(77) und R(78) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen bilden, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch  
 Sauerstoff, S, NH, H-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann, wobei  
 R(79) wie R(77) definiert ist,  
 40 oder  
 R(4) NR(84)R(85),  
 R(84), R(85) unabhängig voneinander  
 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, oder gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch  
 Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann,  
 45 oder von denen eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch CH-CH<sub>3</sub> ersetzt sein können.
3. Heteroaroylguanidine I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß  
 darin bedeuten:  
 R(1)  
 50 -CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>  
 HA  
 S, O, NH, NCH<sub>3</sub>  
 und die Reste R(2) bis R(4) wie folgt kombiniert sind:

R(2)	R(3)	R(4)
H	n-BuNH-	Cl
H	H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	MeSO <sub>2</sub>	
H		Me
H		
H		Me
H		Cl
H		MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
H	MeSO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	

5	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
10	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
15	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
20	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
25	H	Cl <sup>-</sup>	
30	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
35	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
40	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
45	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
50	H		
55			

5

10

15

20

25

30


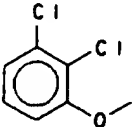

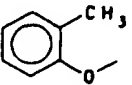

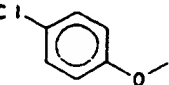

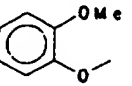

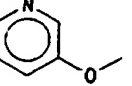
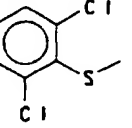
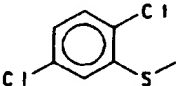

35

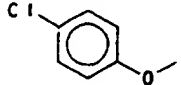
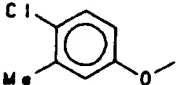
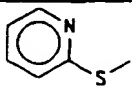
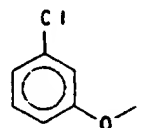

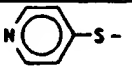


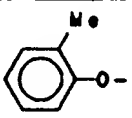
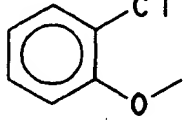
40

45

50

55

H		
H		
H		
H		
H		
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
Me	Me	H
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	i-Pr
H	CF <sub>3</sub>	H
H		Cl
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	MeNH-
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Et <sub>2</sub> N-

	H	t-Bu	OH
5	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
10	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
15	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
20	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
25	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
30	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	2-Naphthyl
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
35	H		Me
40	H		
	H	Cl	Et <sub>2</sub> N-
	H	Me <sub>2</sub> N-	H
45	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
50			

5

10

15

20

25

30

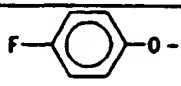
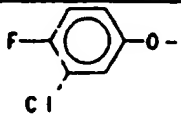
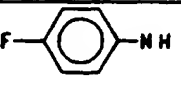
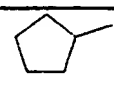
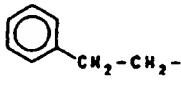
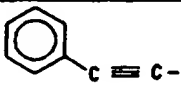
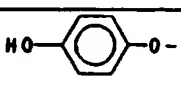

35



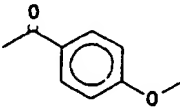
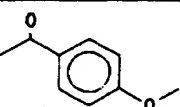
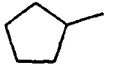
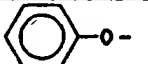


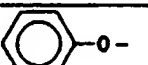

40


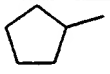
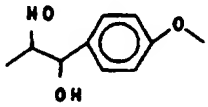
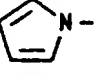
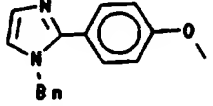
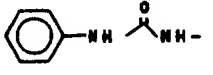
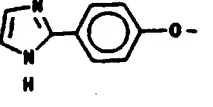
45

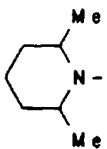

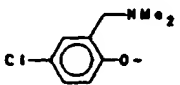
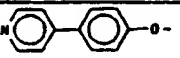
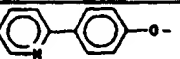
50

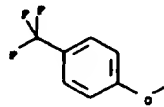
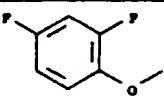
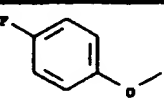
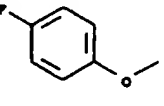
55

H	Br	NH <sub>2</sub>
H	Cl	H
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>
H	Me	Me
H	I	CF <sub>3</sub>
H	Me	H
H	H	t-Bu
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	Me	Cl
H	Br	Me
H	Cl	MeO-
H	MeCO-	
H	Br	Br
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
NH <sub>2</sub>	Br	Me
H	Me <sub>2</sub> N-	t-Bu
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H		H

H		MeO-
H	Me	Br
H	Cl	F
H	t-Bu	H
NH <sub>2</sub>	Cl	H
H		Me <sub>2</sub> N
H	Me <sub>2</sub> N	Cl
H	MeSO <sub>2</sub> -	7-Isochinolinoxy
H	MeSO <sub>2</sub> -	6-Chinolinoxy
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	MeSO <sub>2</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	Me <sub>2</sub> N-	
H	Me <sub>2</sub> N-	
H	Me	Me <sub>2</sub> N-
H		
H	Me	
H	Cl	i-Pr

H		i-Pr
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	5-Chinolinox
H		CF <sub>3</sub>
H	i-Pr	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
H	i-Pr	CF <sub>3</sub>
H	H	i-Pr
NH <sub>2</sub>	Br	Br
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H		MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	Cl	
H	Me <sub>2</sub> N	i-Pr
H	MeHN-	i-Pr
H	Cl	Cl
H	Cl	H <sub>2</sub> N-
H	Cl	H <sub>2</sub> N
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	

H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	Me <sub>2</sub> N-	i-Pr
CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>
H	Br	Me
H	Me	Cl
H	Me <sub>2</sub> N	Me
H	CF <sub>3</sub>	MeHN-
H	CH <sub>3</sub> CO-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub>
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	CF <sub>3</sub> -O-	H
H	Me	Me <sub>2</sub> N
H	Cl	Me <sub>2</sub> N-
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	CH <sub>3</sub> CO-	i-Pr
H	Br	BnO-
H	CF <sub>3</sub>	Br
H	i-Pr	MeO-
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
H	MeO-	t-Bu
H	Br	i-Pr
CF <sub>3</sub>	H	H
H	CF <sub>3</sub>	F

H	Ph	CF <sub>3</sub>
H	CF <sub>3</sub>	1-Imidazolyl
H	MeCO-	t-Butylmethyl
H	Br	F
H	Br	MeO-
H	CF <sub>3</sub>	PhO-
H	CF <sub>3</sub>	Cyclopentyl
H	MeSO <sub>2</sub> -	Cyclobutyl
H	Me	CF <sub>3</sub>
H	MeSO <sub>2</sub> -	
H	OH	t-Butyl
H	Cl	OMe
H	CF <sub>3</sub>	i-Pr
F	CF <sub>3</sub>	H
F	H	CF <sub>3</sub>
H	t-Butyl	OMe
H	MeCO-	
H	MeCO-	
H	t-Butyl	i-Butyl
H	CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> -	i-Propyl
H	CF <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -	
Cl	CF <sub>3</sub>	H

5

10

15

20

25

30

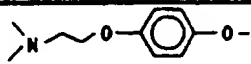
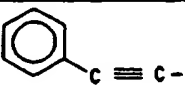

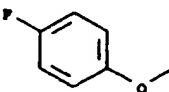
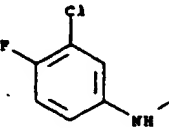
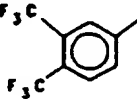
35

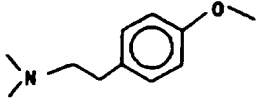
40

45

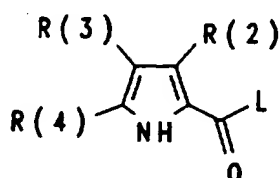
50

55

Cl	H	CF <sub>3</sub>
H	H	Perfluoro-i-propyl
H	H	H
H	MeSO <sub>2</sub>	
H	H	Perfluoro-n-propyl
H	CF <sub>3</sub>	
H	CF <sub>3</sub>	
H	CF <sub>3</sub>	
H	F	CF <sub>3</sub>
H	MeSO <sub>2</sub>	
H	t-Butyl	i-Propyl
H	t-Butyl	n-Butyl
H	i-Propyl	F
H	i-Butyl	F
H	Cl	1-Imidazolyl
H	H	CF <sub>3</sub> -CF <sub>2</sub>
H	H	CF <sub>3</sub>
H	H	

H	MeSO <sub>2</sub>	
H	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	i-Propyl

4. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II



mit Guanidin umsetzt, worin L für eine leicht nucleophil substituierbare Fluchtgruppe steht.

5. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zu Behandlung von Arrhythmien.

6. Methode zum Behandeln von Arrhythmien, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wirksame Menge einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 mit den üblichen Zusatzstoffen versetzt und in einer geeigneten Darreichungsform verabreicht.

7. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Herzinfarkts.

8. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe der Angina Pectoris.

9. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des Herzens.

10. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls.

11. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen.

12. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schockzuständen.

13. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantation.

14. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.

15. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und somit ihre Verwendung als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen wie Lungenfibrose, Leberfibrose oder Nierenfibrose, Prostatahyperplasie.
16. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines wissenschaftlichen Tools zur Inhibition des  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Exchangers, zur Diagnose der Hypertonie und proliferativer Erkrankungen.
17. Heilmittel, enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.